

Aus der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. L. Beck

KLINISCHER VERGLEICH
DER
ANTIANDROGENEN WIRKUNG VON CHLORMADI-
NONACETAT IN EINEM SEQUENZ- UND EINEM
KOMBINATIONSPRÄPARAT BEI PATIENTINNEN
MIT VIRILISIERUNGSERSCHENUNGEN

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Michael Weber
1977

1979

Aus der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. L. Beck

KLINISCHER VERGLEICH

DER

ANTIANDROGENEN WIRKUNG VON CHLORMADI-

NONACETAT IN EINEM SEQUENZ- UND EINEM

KOMBINATIONSPRÄPARAT BEI PATIENTINNEN

MIT VIRILISIERUNGSERSCHENUNGEN



D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Weber

1977



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan

Referent

gez.: Prof. Dr.med. Hopf

gez.: Priv.Doiz.Dr.Schmidt-Elmendorff

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Schübel

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) EINLEITUNG	1
B) MATERIAL UND METHODIK	2
I. Patientengut	2
II. Präparate und Dosierungen	2
1. Wirkungsweise	2
III. Methodik	4
IV. Statistische Auswertung	5
C) ERGEBNISSE	6
I. Übersicht der einzelnen Therapieerfolge	6
1. Gesamtübersicht der Ergebnisse	6
2. Ergebnisse bei einzelnen Virilisierungssymptomen	6
3. Zyklusstörungen	7
4. Nebenwirkungen	8
II. Korrelationen der Ergebnisse mit verschiedenen Parametern	9
1. Alter der Patientinnen u. Behandlungserfolg	9
2. Behandlungsdauer und Therapieerfolg	11
3. Vorbehandlung und Therapieerfolg	15
4. Zyklusverhalten und Behandlungserfolg	18
5. 17 KS-Ausscheidung unter ACTH-Belastung	20

	Seite
D) DISKUSSION	21
I. Therapieerfolge	21
II. Einfluß anderer Parameter	23
E) ZUSAMMENFASSUNG	28
F) ANHANG	30
G) LITERATURVERZEICHNIS	35

A) EINLEITUNG

Mit der Synthese von antiandrogenwirksamen Gestagenen hat die Therapie virilisierender Symptome an Bedeutung gewonnen. Gute Erfolge können mit Cyproteronazetat als Antiandrogen erzielt werden (BETTENDORF et al., 1968, SCHMIDT-ELMENDORFF u. KAISER, 1968, HAMMERSTEIN u. CUPCEANCU, 1969, HAMMERSTEIN et al., 1973, BRAENDLE et al., 1974, TRETTNER, 1974, E. GRUND, 1975, SCHMIDT-ELMENDORFF u. STEYER, 1977).

Auch Chlormadinonazetat in Verbindung mit Mestranol entfaltet eine antiandrogene Wirkung bei Virilisierungsercheinungen (ZELCER, 1966, ACEVES ORTEGA, 1966, WIECHERT, 1967, HUSMANN, 1967, POCHI u. STRAUSS, 1967, KUMPMANN, 1968, KÄSE-MANN, 1969, SCHIRREN-IMMEL, 1969, DÖRWALD, 1972).

Gegenstand dieser Arbeit ist der klinische Vergleich der antiandrogenen Wirkung von Chlormadinonazetat in einem Östrogendominierten Sequenzpräparat und einem Kombinationspräparat mit überwiegender Gestagenwirkung. Ferner ist versucht worden, den Einfluß verschiedener Parameter auf die Wirksamkeit der Präparate abzuklären.

B) MATERIAL UND METHODIK

I. Patientengut

Die Untersuchung umfaßt 264 Patientinnen, die mit typischen Virilisierungserscheinungen wie Hirsutismus, Akne, Seborrhoea oleosa und Alopecia androgenetica die Hormonsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf aufsuchten.

Das Patientengut teilt sich in 2 Gruppen:

Die erste umfaßt 135 Frauen, die mit Eunomin[®], die zweite 129 Patientinnen, die mit Menova[®] therapiert wurden.

II. Präparate und Dosierungen

Eunomin ist ein Zweiphasenpräparat. Es werden 11 Tage lang 0,1 mg Mestranol, dann 10 Tage lang zusätzlich 2 mg Chlormadinonazetat verabreicht.

Menova ist ein Kombinationspräparat, zusammengesetzt aus 2 mg Chlormadinonazetat und 0,02 mg Äthinylöstradiol pro Tablette. Es werden zwei Tabletten täglich vom 5. - 25. Zyklustag verordnet.

Die Gesamtdosis pro Zyklus beträgt beim Eunomin 20 mg Chlormadinonazetat plus 2,1 mg Mestranol und beim Menova 84 mg Chlormadinonazetat plus 0,84 mg Äthinylöstradiol.

1. Wirkungsweise

Für die Behandlung der virilisierenden Symptome mit den beiden Präparaten ergeben sich zwei Angriffspunkte für die Therapie:

a) zentral

Durch die Anwendung von exogen zugeführten Östrogenen wird durch den "negativen feed back Mechanismus" das LH Releasing Hormon des Hypothalamus und somit die Gonadotropinausschüttung des Hypophysenvorderlappens gehemmt. Dies wiederum hat eine Suppression der ovariellen Steroidsynthese zur Folge. So vermindern Östrogene nachweislich den Testosteron-Titer im Plasma (CASEY et a., 1966, AAKVAAG et al., 1970) und Urin (VERMEULEN, 1966), ferner die Androsteron- und Ätiocholanolon-Ausscheidung (AAKVAAG et al., 1970) im Harn.

Der Wirkungsmechanismus von Mestranol, einem Derivat von Äthinylöstradiol, ist schon von zahlreichen Autoren beschrieben worden (SCHMIDT-ELMENDORFF u. KOPERA, 1968, STEVENS et al., 1968, HOFFMANN, 1974). Nach Angaben von HOFFMANN (1974) schneidet Mestranol vorteilhafter ab als Äthinylöstradiol.

Eine anschauliche Darstellung über die zentralen Wirkungen der exogen zugeführten Östrogene, Androgene und antiandrogener Gestagene auf die Talgdrüse hat WINKLER (1971) in Abb. 1 erbracht.

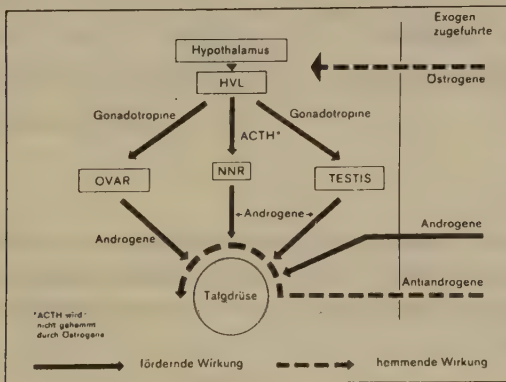


Abbildung 1 (nach WINKLER, 1971)

Außerdem erhöhen Östrogene die Aktivität des testosteron-bindenden Globulins (KATO u. HORTON, 1968, PEARLMAN et al., 1967) und führen somit zu einer Reduktion des freien biologisch aktiven Testosterons. Ebenso verursachen Östrogene einen Rückgang der metabolischen Clearance-Rate (KIRSCHNER et al., 1970).

Da bei alleiniger Östrogengabe unerwünschte Nebeneffekte auftreten (ISMAIL u. LORAINE, 1969), verwendet man Östrogene in der Regel in Kombination mit Gestagenen.

Auch das Gestagen Chlormadinonazetat besitzt durch Eingriff in das Hypophysen-Zwischenhirn-System starke antigonadotrope Eigenschaften (WIECHERT u. NEUMANN, 1965, NEUMANN et al., 1968). Darüber hinaus haben Gestagene anticorticotrope Eigenschaften und können somit die adrenale Androgenüberproduktion bremsen (HAMMERSTEIN, 1971).

b) peripher

Chlormadinonazetat hat jedoch seinen Hauptangriffspunkt als Antiandrogen peripher an den Androgenrezeptoren. Der Wirkungsmechanismus liegt wahrscheinlich in einer kompetitiven Hemmung der Androgene an ihren Erfolgsorganen (Abb. 1) (JUNGMANN u. NEUMANN, 1964, NEUMANN, 1966, NEUMANN u. ELGER, 1966, NEUMANN u. von BERSWORDT-WALLRABE, 1966, NEUMANN et al., 1968).

III. Methodik

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf einer retrospektiven Analyse. Jede Patientin wurde nach einem eigens dazu erstellten Fragebogen schriftlich über den Behandlungserfolg befragt (siehe Anhang).

Von 391 angeschriebenen Frauen erhielten wir insgesamt 292 Antworten, von denen 264 ausgewertet werden konnten.

Bei Zusammenstellung der anamnestischen Daten anhand der Karteikarten erwiesen sich Alter, Zyklusverhalten, Vorbehandlung mit hormonaler Kontrazeption und Antiandrogenen, Schweregrad der Symptomatik und Hormonwerte als Schwerpunkte für die spätere Auswertung.

In 219 Fällen mit Virilisierungserscheinungen war vor der Therapie eine biochemische Bestimmung der basalen 17-Ketosteroidausscheidung (ZIMMERMANN, 1935, ZIMMERMANN et al., 1952) vorgenommen worden. Bei 189 Frauen wurden die 17-KS-Werte nach Stimulation mit 40 I.E. ACTH geprüft.

Außerdem wurden bei 101 Frauen radioimmunologische Testosteronwerte im Plasma gemessen.

IV. Statistische Auswertung

Bei jeder Patientin wurden 48 verschiedene Parameter nach Verschlüsselung (siehe Anhang) zunächst auf Lochkarten übertragen. Die Auswertung dieser Daten konnte im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf mit Hilfe des Computers TR 445 nach dem SPSS-System durchgeführt werden.

Die Signifikanzberechnungen erfolgten nach dem 4-Felder- und 6-Felder- χ^2 -Test.

C) ERGEBNISSE

I. Übersicht der einzelnen Therapieerfolge

1. Gesamtübersicht der Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt eine Gesamtübersicht der Behandlungsergebnisse bei Patientinnen mit Virilisierungserscheinungen. Die Erfolgsrate von Eunomin war mit 49,6 % nur geringfügig größer als die von Menova, wo eine Besserung bei 46,5 % der Fälle eintrat. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Präparat	Zahl der Patientinnen	positiver Behandlungserfolg		χ^2 Test
	n	n	%	p
Eunomin	135	67	49,6	n.s.
Menova	129	60	46,5	

Tabelle 1: Gesamtübersicht

2. Ergebnisse bei einzelnen Virilisierungssymptomen

Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, werden die einzelnen Virilisierungserscheinungen Hirsutismus, Akne, Seborrhoe und Alopezie von beiden Präparaten in ähnlicher Weise beeinflusst. Die Unterschiede zwischen beiden Präparaten sind nicht signifikant.

Virilisie- rungserschei- nungen	Präparat	ver- schlech- tert n	unver- ändert n	verbessert n	%	χ^2 Test p
Hirsutismus	Eunomin	8	73	21	20,6	n.s.
	Menova	9	69	14	15,2	
Akne	Eunomin	7	22	36	55,4	n.s.
	Menova	7	18	28	52,9	
Seborrhoe	Eunomin	7	32	30	43,5	n.s.
	Menova	5	38	31	41,9	
Alopezie	Eunomin	11	16	18	40,0	n.s.
	Menova	6	26	26	45,8	

Tabelle 2: Vergleich von Eunomin und Menova bei verschiedenen Virilisierungserscheinungen

3. Zyklusstörungen

Die Verbesserungsrate bei Zyklusstörungen ist bei Eunomin (35,7 %) und Menova (36,2 %) gleich. Dagegen traten unter der Therapie mit Eunomin signifikant häufiger Hypermenorrhoeen und mit Menova deutlich vermehrt Hypomenorrhoeen auf.

Präparat	Pat.- Zahl n	ver- schlech- tert n χ^2 Test	Hyper- m. n χ^2 Test	Hypo- m. n χ^2 Test	unver- ändert n χ^2 Test	verbes- sert n %	χ^2 Test p
Eunomin	84	9 n.s.	13 <0,05	8 <0,05	24 n.s.	30 35,7	n.s.
Menova	58	4	4	13	16	21 36,2	

Tabelle 3: Vergleich des Einflusses der beiden Präparate bei Frauen mit Zyklusstörungen

4. Nebenwirkungen

Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen ist, findet sich ein signifikanter Unterschied nur bei dem Symptom Fluor. Er ist bei Eunomin mit 40,4 % deutlich häufiger als bei Menova (23,6 %).

Präparat	Nebenerscheinungen	Gesamtzahl der untersuchten Pat.	Zahl der Pat. mit Nebenwirkungen		χ^2 Test p
		n	n	%	
Eunomin	Nausea	143	38	26,6	n.s.
Menova		112	24	21,4	
Eunomin	Emesis	141	10	7,1	n.s.
Menova		109	5	4,6	
Eunomin	Kopfschmerzen	143	39	27,3	n.s.
Menova		115	31	26,9	
Eunomin	Unterleibsbeschwerden	139	18	12,9	n.s.
Menova		111	11	9,9	
Eunomin	Fluor	141	57	40,4	<0,005
Menova		110	26	23,6	
Eunomin	Brustschmerzen	140	33	23,6	n.s.
Menova		117	33	28,2	

Tabelle 4: Nebenwirkungen unter Eunomin und Menova.

II. Korrelation der Ergebnisse mit verschiedenen Parametern

1. Alter der Patientinnen und Behandlungserfolg

Wie Tabelle 5 zeigt, weisen die unter 35-jährigen Frauen einen signifikant höheren Behandlungserfolg auf als die älteren Patientinnen. Diese Altersabhängigkeit des Ergebnisses kann auch bei dem mit Menova behandelten Kollektiv nachgewiesen werden. Der direkte Vergleich beider Medikamente in der jeweiligen Altersklasse zeigt keinen signifikanten Unterschied.

Präparat	Alter in Jahren	Fallzahl n	Erfolg n	Erfolg %	χ^2 Test p
Eunomin	≤ 35	116	60	51,7	n.s.
	> 35	19	7	36,8	
Menova	≤ 35	83	45	54,2	< 0,05
	> 35	46	15	32,6	
Zusammen	≤ 35	199	105	52,8	< 0,01
	> 35	65	22	33,8	
Eunomin	≤ 35	116	60	51,7	n.s.
Menova	≤ 35	83	45	54,2	
Eunomin	> 35	19	7	36,8	n.s.
Menova	> 35	46	15	32,6	

Tabelle 5: Alter - Gesamtübersicht

Bei Akne ist mit Menova ein signifikant besseres Behandlungsergebnis bei den unter 35-jährigen Patientinnen feststellbar (Tabelle 6).

Präparat	Alter in Jahren	Fall- zahl n	ver- schlech- tert n	unver- ändert n	verbessert n	%	χ^2 Test p
Eunomin	≤35	58	6	19	33	56,9	n.s.
	>35	7	1	3	3	42,9	
Menova	≤35	41	3	15	23	56,1	<0,05
	>35	12	4	3	5	41,7	
Zusammen	≤35	99	9	34	60	60,6	n.s.
	>35	19	5	6	8	42,1	
Eunomin	≤35	58	6	19	33	56,9	n.s.
Menova	≤35	41	3	15	23	56,1	
Eunomin	>35	7	1	3	3	42,9	n.s.
Menova	>35	12	4	3	5	41,7	

Tabelle 6: Alter - Akne

Beim Krankheitsbild der Alopezie zeigt Menova im direkten Vergleich mit Eunomin einen besseren Behandlungserfolg bei den unter 35-jährigen Frauen (Tabelle 7). Menova wirkt bei jüngeren Patientinnen mit Akne und Alopezie also signifikant besser als Eunomin.

Präparat	Alter in Jahren	Fall- zahl	ver- schlech- tert	unver- ändert	verbessert	χ^2	Test
		n	n	n	n	%	p
Eunomin	≤ 35	38	10	12	16	42,1	n.s.
	> 35	7	1	4	2	28,6	
Menova	≤ 35	34	2	14	18	52,9	n.s.
	> 35	24	4	12	8	33,3	
Zusammen	≤ 35	72	12	26	34	47,2	n.s.
	> 35	31	5	16	10	32,3	
Eunomin	≤ 35	39	10	12	16	42,1	≤ 0,05
Menova	≤ 35	34	2	14	18	52,9	
Eunomin	> 35	7	1	4	2	28,6	n.s.
Menova	> 35	24	4	12	8	33,3	

Tabelle 7: Alter - Alopezia

c) Hirsutismus und Seborrhoe

Beim Hirsutismus und Seborrhoe konnte im Gegensatz zur Akne und Alopezie keine signifikant Korrelation zwischen Alter und Behandlungserfolg ermittelt werden.

2. Behandlungsdauer und Therapieerfolg

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug bei den mit Eunomin behandelten Frauen $7,6 \pm 6,4$ Monate, im Menova-Kollektiv war sie mit $9,1 \pm 8,2$ Monaten etwas länger.

Präparat	Behandlungsdauer in Monaten	Fallzahl n	Erfolg n	%	χ^2 Test p
Eunomin	1 - 3 Monate	50	18	36,0	< 0,01
	4 - 9 Monate	43	22	51,2	
	> 9 Monate	40	27	67,5	
Menova	1 - 3 Monate	32	8	25,0	< 0,01
	4 - 9 Monate	53	30	56,6	
	> 9 Monate	40	22	55,0	
Zusammen	1 - 3 Monate	82	26	31,7	< 0,001
	4 - 9 Monate	96	52	54,2	
	> 9 Monate	80	49	61,3	
Eunomin	1 - 3 Monate	50	18	36,0	n.s.
Menova		32	8	25,0	
Eunomin	4 - 9 Monate	43	22	51,1	n.s.
Menova		53	30	56,5	
Eunomin	> 9 Monate	40	27	67,5	n.s.
Menova		40	22	55,0	

Tabelle 8: Behandlungsdauer - Gesamtübersicht

Tabelle 8 veranschaulicht den Therapieerfolg gegenüber der Einnahmedauer, die in 1 - 3, 4 - 9 und über 9 Monate aufgeteilt ist. Dabei zeigt sich, daß der Erfolg beider Präparate mit zunehmender Therapiedauer deutlich ansteigt. Auch im Gesamtkollektiv bestätigt sich diese Feststellung statistisch hochsignifikant. Die Unterschiede zwischen den beiden Präparaten innerhalb der einzelnen Behandlungszeiträume sind nicht signifikant.

Präparat	Behandlungs- dauer in Monaten	Fall- zahl n	ver- schl. n	unver- ändert n	verbessert n	%	χ^2 Test p
Eunomin	1 - 3 Monate	38	3	30	5	13,2	n.s.
	4 - 9 Monate	30	2	23	5	16,7	
	>9 Monate	34	3	20	11	32,4	
Menova	1 - 3 Monate	23	3	18	2	8,7	n.s.
	4 - 9 Monate	36	4	28	4	11,1	
	>9 Monate	31	1	22	8	25,8	
Zusammen	1 - 3 Monate	61	6	48	7	11,5	< 0,05
	4 - 9 Monate	66	6	51	9	13,6	
	>9 Monate	65	4	44	19	29,2	
Eunomin Menova	1 - 3 Monate	38 23	3 3	30 18	5 2	13,2 8,7	n.s.
Eunomin Menova	4 - 9 Monate	30 36	2 4	23 28	5 4	16,7 11,1	n.s.
Eunomin Menova	>9 Monate	34 31	3 1	20 22	11 8	32,4 25,8	n.s.

Tabelle 9: Behandlungsdauer - Hirsutismus

Bei Hirsutismus läßt sich mit zunehmender Behandlungsdauer im Gesamtkollektiv eine steigende Besserungsrate erreichen (Tabelle 9).

Das gleiche trifft zu für alle Akne-Patientinnen (Tabelle 10). Hier fand sich zusätzlich eine signifikante Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Einnahmedauer von Menova.

Präparat	Behandlungsdauer in Monaten	Fall- zahl	ver- schl.	unver- ändert	verbessert	χ^2 Test	
		n	n	n	n	%	p
Eunomin	1 - 3 Monate	25	4	12	9	36,0	n.s.
	4 - 9 Monate	19	2	4	13	68,4	
	> 9 Monate	21	1	6	14	66,7	
Menova	1 - 3 Monate	10	3	5	2	20,0	< 0,05
	4 - 9 Monate	22	0	6	16	72,7	
	> 9 Monate	21	4	7	10	47,6	
Zusammen	1 - 3 Monate	35	7	17	11	31,4	< 0,05
	4 - 9 Monate	41	2	10	29	70,7	
	> 9 Monate	42	5	13	24	57,1	
Eunomin Menova	1 - 3 Monate	25	4	12	9	36,0	n.s.
		10	3	5	2	20,0	
Eunomin Menova	4 - 9 Monate	19	2	4	13	68,4	n.s.
		22	0	6	16	72,7	
Eunomin Menova	> 9 Monate	21	1	6	14	66,7	n.s.
		21	4	7	10	47,6	

Tabelle 10: Behandlungsdauer - Akne

Bei Seborrhoe und Alopezie zeigt sich kein signifikanter Einfluß der Behandlungsdauer auf die Besserungsrate in allen drei Kollektiven (Eunomin, Menova, Gesamtkollektiv).

3. Vorbehandlung und Therapieerfolg

Präparat	Vorbehandlung	Fallzahl	Erfolg		χ^2 Test p
		n	n	%	
Eunomin	nein	77	34	44,1	n.s.
	ja	58	33	56,9	
Menova	nein	73	39	53,4	n.s.
	ja	56	21	37,5	
Zusammen	nein	150	73	48,7	n.s.
	ja	114	54	47,4	
Eunomin	nein	77	34	44,2	n.s.
Menova		73	39	53,4	
Eunomin	ja	58	33	56,9	< 0,05
Menova		56	21	37,5	

Tabelle 11: Vorbehandlung - Gesamtübersicht

114 der mit Eunomin und Menova behandelten Frauen mit Virilisierungserscheinungen sind mit anderen Ovulationshemmern vorbehandelt worden (Tabelle 11). Von diesen trat bei 54 Patientinnen (47,4 %) Erfolg ein, gegenüber 73 Besserungen bei den 153 Frauen (48,7 %), die nicht vorbehandelt waren.

Bei direktem Vergleich beider Präparate weist Eunomin bei den Vorbehandelten mit 56,9 % eine signifikant höhere Erfolgsquote bei Virilisierungen als Menova (37,5 %) auf.

Bei der Aufschlüsselung in die einzelnen Virilisierungssymptome (Tabelle 12 - 15) zeigt Menova bei Nichtvorbehandelten eine signifikant höhere Erfolgsrate als bei Vorbehandelten.

Wie Tabelle 15 zeigt, weist Menova bei den nichtvorbehandelten Alopezie-Patientinnen dem Eunomin gegenüber eine signifikant bessere Wirkung auf. Während die Vorbehandlung mit Ovulationshemmern eine gute Voraussetzung für eine Eunomin-Behandlung bei Virilisierungserscheinungen liefert, ist umgekehrt bei nichtvorbehandelten Patientinnen Menova vorzuziehen, da es bei allen vier Virilisierungssymptomen bessere Ergebnisse als Eunomin erbrachte.

Präparat	Vorbe- handlung	Fall- zahl	ver- schlech- tert	unver- ändert		verbessert		χ^2 Test	
		n	n	n	n	%	%	p	
Eunomin	nein	60	5	43	12	20,0		n.s.	
	ja	42	3	30	9	21,4			
Menova	nein	53	2	41	10	18,9		< 0,05	
	ja	39	7	28	4	10,3			
Zusammen	nein	113	7	84	22	19,5		n.s.	
	ja	81	10	58	13	16,0			
Eunomin	nein	60	5	43	12	20,0		n.s.	
Menova		53	2	41	10	18,9			
Eunomin	ja	42	3	30	9	21,4		n.s.	
Menova		39	7	28	4	10,3			

Tabelle 12: Vorbehandlung - Hirsutismus

Präparat	Vorbe- handlung	Fall- zahl	ver- schlech- tert	unver- ändert	verbessert	χ^2 Test
		n	n	n	n %	p
Eunomin	nein	31	4	14	13 41,9	n.s.
	ja	34	3	8	23 67,6	
Menova	nein	30	1	10	19 63,3	<0,05
	ja	23	6	8	9 39,1	
Zusammen	nein	61	5	24	32 52,3	n.s.
	ja	57	9	16	32 56,1	
Eunomin	nein	31	4	14	13 41,9	n.s.
Menova		30	1	10	19 63,3	
Eunomin	ja	34	3	8	23 67,6	n.s.
Menova		23	6	8	9 39,1	

Tabelle 13: Vorbehandlung - Akne

Präparat	Vorbe- handlung	Fall- zahl	ver- schlech- tert	unver- ändert	verbessert	χ^2 Test
		n	n	n	n %	p
Eunomin	nein	34	3	15	16 47,1	n.s.
	ja	35	4	17	14 40,0	
Menova	nein	42	0	21	21 50,0	<0,05
	ja	32	5	17	10 31,3	
Zusammen	nein	76	3	36	37 48,7	n.s.
	ja	67	9	34	24 35,8	
Eunomin	nein	34	3	15	16 47,1	n.s.
Menova		42	0	21	21 50,0	
Eunomin	ja	35	4	17	14 40,0	n.s.
Menova		32	5	17	10 31,3	

Tabelle 14: Vorbehandlung - Seborrhoe

Präparat	Vorbe- handlung	Fall- zahl	ver- schl.	unver- ändert	verbessert	χ^2 Test
		n	n	n	n	p
Eunomin	nein	28	7	12	9	32,1
	ja	17	4	4	9	52,9
Menova	nein	36	0	18	18	50,0
	ja	22	6	8	8	36,4
Zusammen	nein	64	7	30	27	42,2
	ja	39	10	12	17	43,6
Eunomin	nein	28	7	12	9	32,1
Menova		36	0	18	18	50,0
Eunomin	ja	17	4	4	9	52,9
Menova		22	6	8	8	36,4

Tabelle 15: Vorbehandlung - Alopezie

4. Zyklusverhalten und Behandlungserfolg

a) Häufigkeitsverteilung

Wegen der geringen Fallzahlen der einzelnen Zyklusstörungen wurden in der folgenden Auswertung lediglich die Parameter normaler Zyklus - gestörter Zyklus berücksichtigt.

b) Gesamtübersicht

In der Gesamtübersicht einer Korrelation zwischen Virilisierungserscheinungen und Zyklusverhalten zeigen von 264 Patientinnen $n = 134$ (50,8 %) einen normalen und $n = 125$ (47,3 %) einen gestörten Zyklus. Von 5 Patientinnen waren keine Angaben zu erhalten.

Die Therapieergebnisse der beiden Präparate haben in der Gesamtübersicht hinsichtlich des Zyklusverhaltens keine signifikanten Unterschiede aufgewiesen.

c) Alopezie

Nach Aufschlüsselung in die einzelnen Symptome läßt sich lediglich bei der Alopezie eine Abhängigkeit zwischen dem Ergebnis und dem Zyklusverhalten herstellen.

Bei normalem Zyklus mit Eunomin und Menova bei 43,5 % respektive 45,9 % (Tabelle 16) jedoch findet sich unter Eunomin bei gestörtem Zyklus eine deutliche Verschlechterung der Alopezie bei 40 %, bei Menova wurde dies nicht beobachtet.

Präparat	Zyklusver- halten	Fall- zahl	ver- schlech- tert	unver- ändert	verbessert	χ^2	Test	
		n	n	%	n	n	%	p
Eunomin	normal	23	2	8	11	10	43,4	< 0,05
	gestört	20	8	40	4	8	40,0	
Menova	normal	37	3		17	17	45,9	n.s.
	gestört	20	3		8	9	45,0	
Zusammen	normal	60	5	8	28	27	45,0	n.s.
	gestört	40	11	27	12	17	42,5	
Eunomin	normal	23	2		11	10	43,5	n.s.
Menova		37	3		17	17	45,9	
Eunomin	gestört	20	8		4	8	40,0	n.s.
Menova		20	3		8	9	45,0	

Tabelle 16: Zyklusstörungen - Alopezie

5. 17-KS-Ausscheidung unter ACTH-Belastung

Präparat	17-KS	Fall- zahl	ver- schl.	unver- ändert	verbessert	χ^2	Test
		n	n	n	n	%	p
Eunomin	≤ 12 mg	9	2	4	3	33,3	n.s.
	> 12 mg	15	4	8	3	20,0	
Menova	≤ 12 mg	31	0	14	17	54,8	$< 0,05$
	> 12 mg	17	3	7	7	41,2	
Zusammen	≤ 12 mg	40	2	18	20	50,0	n.s.
	> 12 mg	32	7	15	10	31,3	
Eunomin Menova	≤ 12 mg	9 31	2 0	4 14	3 17	33,3 54,8	$< 0,05$
Eunomin Menova	> 12 mg	15 17	4 3	8 7	3 7	20,0 41,2	n.s.

Tabelle 17: 17-KS unter ACTH - Alopezie

Bei 72 Patientinnen mit Alopezie wurden 17 KS-Bestimmungen unter ACTH-Belastung durchgeführt, 24 von ihnen erhielten Eunomin, 48 Menova. Bei Menova-Patientinnen mit 17 KS-Ausscheidung unter 12 mg sprach die Alopezie-Behandlung signifikant besser an als bei Patientinnen mit höheren Werten. Bei direktem Vergleich der Präparate innerhalb der niedrigeren 17 KS-Werte findet sich ein signifikant besseres Ergebnis für Menova.

Die unter gleichen Bedingungen errechneten Zahlen für Hirsutismus, Akne und Seborrhoe haben keine signifikanten Abweichungen gezeigt. Bei Alopezie mit normaler 17 KS-Ausscheidung unter ACTH-Belastung verspricht Menova also einen besseren Behandlungserfolg als Eunomin.

D) DISKUSSION

I. Therapieerfolg

Hirsutismus zeigte unter Eunomin (20,6 %) eine geringfügig bessere Erfolgsrate als unter Menova (15,2 %). Diese Ergebnisse sind gegenüber den Behandlungserfolgen von HUSMANN (1967), DÖRWALD (1972) und HOFFMANN (1974), die Präparate mit gleicher chemischer Zusammensetzung verwendeten, weniger zufriedenstellend.

DÖRWALD (1972) stellte mit Aconcen[®], einer Kombination von 3 mg Chlormadinonazetat und 0,1 mg Mestranol bei 60 % der Patientinnen einen Rückgang des Hirsutismus fest. Ähnliche Behandlungserfolge erzielte HOFFMANN (1974) mit dem gleichen Präparat. HUSMANN (1967) berichtete über die Aconcen-Behandlung von 35 Frauen. 9 Patientinnen sprachen nicht an, während sich bei 26 ein gutes Behandlungsergebnis erzielen ließ.

Entscheidend für die unterschiedlichen therapeutischen Resultate dieser Arbeit und deren früheren Untersuchungen erscheint die verschiedene Dosierung der Präparate. Die simultane Verabreichung von 3 mg Chlormadinonazetat und 0,1 mg Mestranol, wie sie das bei 1970 im Handel befindliche Präparat Aconcen enthielt, hat offensichtlich einen günstigeren Effekt auf den Hirsutismus als 2 Tabletten Menova mit insgesamt nur 0,04 mg Äthinylöstradiol. Diese Tatsache wird auch von DAPUNT u. GLEISBACH (1968) festgestellt.

Bei Akne und Seborrhoe zeigten Eunomin und Menova eine ähnliche Wirksamkeit. Die Therapieerfolge lagen bei Akne mit 55,4 % und 52,8 % etwas höher als bei der öligen Seborrhoe mit 43,5 % und 41,9 %. Die hemmende Wirkung beider Präparate auf diese Virilisierungssymptome kann als befriedigend angesehen werden.

Maßgebend scheint hier die günstige Östrogenwirkung von Mestranol im Eunomin zu sein. Einmal wirkt es durch die zentrale Hemmung der hypophysären Gonadotropinausschüttung (SCHMIDT-ELMENDORFF u. KOPERA, 1968, EBLING, 1969) und der dadurch verminderten ovariellen Androgensynthese. Zum anderen übt Eunomin seinen Effekt durch die antiandrogene Wirksamkeit von Chlormadinonazetat durch die kompetitive Hemmung der Androgenrezeptoren an den Talgdrüsen und Haarfollikeln aus. Über die additive Wirkung dieser beiden Komponenten liegen schon zahlreiche Untersuchungen vor. ACEVES ORTEGA berichtete 1966 nach Sequenztherapie von 0,08 mg Mestranol und 2 mg Chlormadinonazetat über eine 78,5 %ige Besserungsrate bei Akne. ZELCHER (1966) konnte damit sogar 90 % der Fälle von Akne verbessern.

POCHI u. STRAUSS (1967) wiesen ein signifikantes Absinken der Talgproduktion bei 10 von 14 Patientinnen nach. Auch sie benutzten die Sequenzmethode mit 0,08 mg Mestranol und 2 mg Chlormadinonazetat.

SCHIRREN u. IMMEL (1969) und DÖRWALD (1972) konnten in ihrer Arbeit mit Aconcen einen zum Teil frappierenden Rückgang der Akne-Effloreszenzen beobachten.

Die Besserungsrate der androgenetischen Alopezie liegt bei Menova mit 44,8 % etwas höher als bei Eunomin mit 40,0 %. Bemerkenswert war die Tatsache, daß sich bei unseren Patientinnen unter Eunomin in 6 Fällen ein verstärkter Haarausfall neu ausbildete im Gegensatz zu Menova, wo keine Verschlechterung festgestellt wurde. Nach ZAUN (1973) muß die therapeutische Wirksamkeit der Östrogene bei Alopezie bezweifelt werden. Menova scheint bei Alopezie wegen seines höheren Gestagenanteiles eine bessere Wirkung zu besitzen, obwohl sich gegenüber dem Östrogendominierten Eunomin keine

Signifikanz nachweisen ließ. Von entscheidender Bedeutung scheint auch die exakte Diagnostik der Alopecia androgenetica zu sein. Dies zeigt sich in den unterschiedlichen Ergebnissen mit dem stark antiandrogenwirksamen Gestagen Cyproteronazetat.

Während HAMMERSTEIN u. CUPCEANCU (1969) mit diesem Antiandrogen nur bei einer von 5 Patientinnen (20 %) mit Alopezie eine Besserung erreichten, konnten SCHMIDT-ELMENDORFF u. Mitarb. (1972) in 56 % aufgrund einer exakteren Diagnostik der androgenetischen Alopezie einen deutlichen Rückgang des Haarausfalls erzielen.

HAMMERSTEIN et al. (1972) stellten später bei ihrer kooperativen Studie verschiedener Universitätsfrauenkliniken bereits nach 3 - 6-monatiger Behandlung bei 70 % der Fälle von Alopezie einen Behandlungserfolg fest.

II. Einfluß anderer Parameter

Von großer Bedeutung für das Behandlungsergebnis ist das Alter der Patientinnen. Es fand sich eine signifikant bessere Ansprechbarkeit bei Patientinnen unter 35 Jahren. Auf diese Tatsache machten auch SCHMIDT-ELMENDORFF u. STEYER (1977) bei ihrer Untersuchung mit niedrigdosiertem Cyproteronazetat in Form von Diane[®] aufmerksam.

Besonders auffällig ist diese Altersabhängigkeit der Behandlungsergebnisse bei Menova, dem gestagendominierten Kombinationspräparat. Der Therapieeffekt ist bei älteren Patientinnen aufgrund der andersartigen androgenen Hormonsituation und der vorwiegend konstitutionell bedingten Überbehaarung geringer (SCHMIDT-ELMENDORFF u. STEYER, 1977). Mit dem

Sequenzpräparat Eunomin konnte man den Einfluß des Lebensalters auf den Behandlungserfolg zwar erkennen, er war jedoch nicht statistisch signifikant.

Entscheidend mitbestimmt werden die Erfolgserwartungen von der Behandlungsdauer der Therapie. Der Behandlungserfolg steigt bei beiden Präparaten mit länger dauernder Applikation hochsignifikant an. Die Erfolgsrate stieg mit Eunomin bis auf 67,5 % mit Menova bis auf 56,6 % an.

Eine signifikante Abhängigkeit zwischen Erfolg und Einnahmedauer ergab sich speziell bei Hirsutismus und Akne. Die besten Ergebnisse beim Hirsutismus wurden nach einer Langzeittherapie von über 9 Monaten erzielt. Bei Akne und Alopezie wurden gute Erfolge schon nach 4 - 9 Monaten erreicht.

Generell läßt sich sagen, daß beide Präparate bei androgenetischen Hautveränderungen eine Langzeittherapie erfordern. Auf diese Tatsache weisen auch andere Studien über Antiandrogene hin (DÖRWALD, 1972, HAMMERSTEIN et al., 1972, TRETTNER, 1974, SCHMIDT-ELMENDORFF u. STEYER, 1977).

Der Behandlungserfolg bei Hirsutismus mit Eunomin und Menova war unabhängig vom Schweregrad der Virilisierungserrscheinungen. Gleiche Angaben machte auch E. GRUND (1975) in ihrer Arbeit, bei einem Vergleich der antiandrogenen Wirkung von Cyproteron- und Megestrolazetat. Dagegen fanden DÖRWALD (1972) mit Aconcen und SCHMIDT-ELMENDORFF u. STEYER (1977) mit Cyproteronazetat eine Abhängigkeit der Therapieerfolge vom ursprünglichen Schweregrad der Erkrankung. Die Autoren stützen mit ihren Ergebnissen die These, daß Androgene zwar die Ausbildung des Terminalhaares stimulieren, dann aber geringe Androgenmengen ausreichen, um das Haarwachstum zu erhalten (ISMAIL u. LORAINÉ, 1969, LUDWIG, 1969, MÜLLER, 1969).

Fast die Hälfte 47,4 % der hier erfaßten Frauen hatten vor der Antiandrogenbehandlung bereits hormonelle Kontrazeption betrieben. Diese Patientengruppe zeigte gegenüber Frauen, die keine Ovulationshemmer eingenommen hatten, bei der Behandlung der Alopezie signifikant bessere Ergebnisse. Eine Erklärung hierfür ist in der oft jahrelangen Einnahme von Ovulationshemmern mit androgener Partialwirkung zu sehen. Hierzu gehören vor allem Gestagene der Nortestosteron-Reihe. Es ist daher empfehlenswert, bei Veranlagung zur androgenetischen Alopezie bzw. bei unter Nortestosteronderivaten auftretenden Haarausfall auf kontrazeptive Präparate mit antiandrogenem Gestagenanteil wie Eunomin oder Menova umzusetzen.

Unsere Untersuchung zeigt, daß der Behandlungserfolg mit Eunomin und Menova in Abhängigkeit vom Zyklusverhalten bei Alopezie ein dissoziiertes Verhalten aufweist. Die Rate, in der unter Eunomin der Haarausfall zunimmt, liegt bei normalem Zyklus bei 8 %, bei gestörtem Zyklus hingegen bei 40 %.

Dieses signifikante Ergebnis wird mit Menova nicht beobachtet. Die Wirkung von Menova zeigt bei der Alopezie keine Abhängigkeit zum Zyklusverhalten. Die Erklärung dafür liegt wohl in den unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. Während bei Menova die Hauptwirkung vom Antiandrogen Chlormadinonazetat ausgeht und dieses peripher an den Androgenrezeptoren durch kompetitive Verdrängung der Androgene zur Wirkung kommt, greift Eunomin primär zentral in den hypophysär-ovariellen Regelkreis ein. Das führt durch den "negativen feed back Mechanismus" und die dadurch bedingte Verminderung der Gonadotropinausschüttung zu einer Reduktion der ovariellen Androgenproduktion.

Die vorliegenden Daten erlauben keine Korrelation zwischen basaler 17 KS-Ausscheidung und Behandlungserfolg. Patientinnen mit erhöhten praetherapeutischen 17 KS-Werten (> 11 mg/24h) hatten ähnliche Erfolgsaussichten wie solche mit Werten im Normbereich (6 - 11 mg/24h).

DÖRWALD (1972) konnte in seiner Arbeit die prae- und posttherapeutischen 17 KS-Ausscheidungswerte vergleichen. Nach seinen Beobachtungen kommt dem Verhalten der 17 KS für das Behandlungsergebnis keine wesentliche Bedeutung zu, insbesondere da Verschiebungen der Plasma-Testosteronwerte zu keinen wesentlichen Änderungen der 17 KS-Ausscheidung führen (LEVENTHAL u. SCOMMEGNA, 1963, SURACE et al., 1966) und nur einen ungenauen Hinweis für die biologische Aktivität der Androgene darstellen.

Auch bei den anamnestischen Testosteronwerten ließ sich keine Abhängigkeit feststellen. Frauen mit erhöhten Testosteronwerten zeigen ähnliche Therapieergebnisse wie Patientinnen mit Normalwerten. Jedoch ergeben sich für Frauen mit Hirsutismus und Alopezie, deren 17 KS-Ausscheidung unter ACTH-Stimulation auf erhöhte Werte ansteigt, Präparate spezifische Ergebnisse.

So zeigt Eunomin bei Hirsutismus den besten Erfolg nach pathologischem Anstieg der 17 KS. Dieses Ergebnis deckt sich mit den von HUSMANN (1967) und DÖRWALD (1972) gefundenen Daten. Sie erzielten gerade bei Patientinnen mit vermehrter adrenaler Androgenproduktion (subklinisches androgenitales Syndrom) eine besonders gute Rückbildung des Hirsutismus. Sie führten diesen Effekt auf die Wirkung der Östrogene zurück, die durch eine Verschiebung der freien zugunsten der gebundenen Plasmahormone (SLAUNWHITE u. SAND-

BERG, 1959) die metabolische Clearance rate dieser Hormone senken (ROBERTSON et al., 1959, WALLACE et al., 1957). Die dadurch bedingte Reduktion der ACTH-Sekretion hat eine Drosselung der adrenalen Hormonsynthese zur Folge.

Dagegen erwies sich Menova besonders wirksam bei solchen Alopezie-Patientinnen, die nach ACTH nicht mit einer erhöhten 17 KS-Ausscheidung reagierten. Während also Eunomin gut auf Hirsutismus reagiert, wenn die 17 KS unter ACTH ansteigen, weist Menova ein signifikant besseres Ergebnis bei Frauen mit Alopezie auf, die auf ACTH nicht mit einem 17 KS-Anstieg ansprechen.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die unterschiedliche Wirkungsweise der Präparate und die wahrscheinlich komplexe Ätiologie der Alopecia androgenetica.

Zyklusstörungen - überwiegend Oligomenorrhoeen und sekundäre Amenorrhoeen - traten bei 47,3 % der Patientinnen mit Virilisierungserscheinungen auf. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von ZANDER u. FIEBIG (1963) und von ZERSSEN et al. (1960) überein. Die Besserungsrate ist mit Eunomin (35,7 %) und Menova (36,2 %) ähnlich.

Nach Eunomin-Medikation klagten 15,5 % über Hypermenorrhoe und 9,5 % über Hypomenorrhoe, während Menova-Patientinnen umgekehrt nur zu 7 % eine Hypermenorrhoe und 22,4 % eine Hypomenorrhoe angaben. Ferner zeigt die statistische Analyse der Nebenwirkungen, daß das Symptom Fluor bei Eunomin signifikant häufiger auftritt als unter Menova. Diese signifikanten Unterschiede sind darauf zurückzuführen, daß es sich in dem einen Fall um einen östrogen-, im anderen Fall um einen gestagendominierenden Ovulationshemmer handelt.

E) ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie vergleicht die Ergebnisse von 264 Frauen, die in den Jahren von 1975 - 1977 wegen Hirsutismus, Akne, Seborrhoea oleosa und Alopecia androgenetica mit dem östrogendominierenden Sequenzpräparat Eunomin und dem gestagendominierenden Kombinationspräparat Menova behandelt wurden.

1. 135 Frauen erhielten Eunomin und das Behandlungsergebnis war in insgesamt 49,6 % der Fälle günstig. Menova wirkte sich bei 46,5 % der Patientinnen positiv aus. Beim direkten Vergleich der einzelnen Therapieerfolge zeigten die Präparate keine signifikanten Unterschiede.

Eunomin wirkte bei Hirsutismus mit 20,6 % Besserungen etwas günstiger als Menova mit 15,2 %.

Die besten Erfolge wurden bei Akne mit 55,4 % (Eunomin) und 52,9 % (Menova) erzielt.

Patientinnen mit Seborrhoe zeigten einen Rückgang der Symptome bei 43,5 % (Eunomin) respektive 41,9 % (Menova).

Die Alopezie wurde bei 40,0 % der Eunomin- und bei 45,8 % der Menova-Patientinnen gebessert. Unter Eunomin klagten 4,5 % der Frauen erstmals über Alopezie.

2. Die Einnahmedauer hatte bei beiden Präparaten einen signifikanten Einfluß auf den Behandlungserfolg. Hirsutismus zeigte erst nach einer Langzeittherapie über 9 Monate eine signifikante Besserung, während bei Akne, Seborrhoe und Alopezie schon nach 4 - 9 Monaten deutliche Erfolge erzielt wurden.

3. Patientinnen unter 35 Jahren hatten unter Menova-Therapie bei Akne und Alopezie signifikant bessere Erfolge als das ältere Kollektiv.
4. Nebenwirkungen irgendwelcher Art traten während der Therapie bei 65,2 % der Patientinnen auf. Da diese Beschwerden vorübergehender Natur waren, tolerierten 92,6 % der Eunomin- und 93,1 % der Menova-Patientinnen die Begleiterscheinungen.
5. Nach Vorbehandlung mit Antiandrogenen oder Ovulationshemmern zeigte Eunomin bei Akne und Alopezie bessere Erfolge, während Menova signifikant besser bei Erstbehandlung abschnitt.
6. Die praetherapeutische 17 KS-Ausscheidung hatte keinen Einfluß auf das Behandlungsergebnis. Ebenso ließen sich die Plasma-Testosteronwerte nicht mit dem Behandlungserfolg korrelieren.
7. Patientinnen, die unter ACTH mit vermehrter 17 KS-Ausscheidung reagierten, sprachen in Fällen von Hirsutismus besser auf Eunomin an. Dagegen wirkte Menova bei diesen Patientinnen signifikant besser auf Alopezie.
8. Frauen mit Zyklusstörungen wiesen unter Eunomin eine signifikant größere Verschlechterungsrate der Alopezie auf.

FRAGEBOGEN

Name:

Vorname:

- | | | |
|--|---------------------|-------|
| I. Name des Präparates mit dem Sie behandelt wurden: * | Eunomin | |
| | Menova | |
| II. Wie lange wurden Sie behandelt? | Monate | Jahre |
| III. Behandlungserfolg bei | | |
| 1. Körperbehaarung | nicht vorhanden | |
| | unverändert | |
| | verbessert | |
| | verschlechtert | |
| Bei Besserung, nach wieviel Monaten? | Monate | |
| 2. Akne | nicht vorhanden | |
| | unverändert | |
| | verbessert | |
| | verschlechtert | |
| Bei Besserung, nach wieviel Monaten? | Monate | |
| 3. Schnell fettende Haut und Haare | nicht vorhanden | |
| | unverändert | |
| | verbessert | |
| | verschlechtert | |
| Bei Besserung, nach wieviel Monaten? | Monate | |
| 4. Haarausfall | nicht vorhanden | |
| | unverändert | |
| | verbessert | |
| | verschlechtert | |
| Bei Besserung, nach wieviel Monaten? | Monate | |
| 5. Monatsblutungen | unverändert | |
| | verbessert | |
| | verschlechtert | |
| | zu starke Blutung | |
| | zu schwache Blutung | |
| IV. Angabe Ihres Körpergewichtes | kg | |
| V. Traten Nebenwirkungen auf? | | |
| 1. Übelkeit | ja | nein |
| 2. Erbrechen | ja | nein |
| 3. Kopfschmerz | ja | nein |
| 4. Brustschmerz | ja | nein |
| 5. Unterleibsbeschwerden | ja | nein |
| 6. Ausfluß | ja | nein |
- (*Zutreffendes bitte ankreuzen)

COMPUTERSCHLÜSSEL

- | | | | |
|------------------------------|---|---|--|
| 1. - 4. Kennnummer | | | |
| 5. - 6. Alter | 0 k.A.
1 1 - 99 | | |
| 7. - 8. Menarche | 0 k.A.
1 1 - 99 | | |
| 9. Zyklus | 0 k.A.
1 normal
2 verlängert
3 verkürzt
4 sek.Amenorrhoe
5 dysfunktionelle Blutungen | 6 Oligomenorrhoe
7 Dysmenorrhoe
8 primäre Amenorrhoe
9 Zwischenblutungen | |
| 10. - 11. Körpergewicht (kg) | 0 k.A.
1 1 - 99 | | |
| 12. - 14. Körpergröße (cm) | 0 k.A.
1 1 - 999 | | |
| 15. psych.Erkr. | 0 k.A.
1 keine Erkrankung.
2 Nervosität
3 Depressionen | 4 schizoides Verh.
5 Schwachsinn
6 Hysterie
7 2 3 | |
| 16. Vita sex. | 0 k.A.
1 normal
2 gestört | | |
| 17. Antikonzep-tion | 0 k.A.
1 keine A.
2 mechanische
3 hormonelle | | |
| 18. Präparate | 0 k.A.
1 Neogynon,
Eugynon
2 Stederil, Ste-
deril d. Lyndiol
3 Ovanon | 4 Ortho-Novum
5 SH 81041
6 Sb 209
7 Planovin
8 Sinovula
9 Ovis en | |
| 19. Hirsutismus | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 schwach
3 mäßig
4 stark | | |
| 20. Akne | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 Gesicht
3 Rücken
4 Brust | | |

21.	Ölige Seborrhoe	0 k.A. 1 nicht vorhanden 2 Haarw. 1x wöchentl. 3 " 2x " 4 " 3x "
22.	Alopezie	0 k.A. 1 nicht vorhanden 2 leicht 3 schwer
23.	Clitorishypertrophie, Defeminisierung	0 k.A. 1 nicht vorhanden 2 vorhanden
24.	Vorbehandlung	0 k.A. 1 Antiandrogene (Diane, Menova, Eunomin, Planovin) 2 Ovulationshemmer 3 Dexamethason 4 1 + 3 5 2 + 3
25. -26.	Abstand zur Vorbeh. in Monaten	0 k.A. 1 1 - 99
27.	Uterus	0 k.A. 1 normal 2 verkleinert 3 vergrößert
28.	Basaltemp.	0 k.A. 1 biphas. 2 verkürzte Gelbkörperphase 3 ohne Eisprung verlaufende Temp.
29.	Gestagentest	0 k.A. 1 keine Reaktion 2 Blutung
30.-32.	FSH	0 k.A. 1 1 - 999
33.-34.	LH	0 k.A. 1 1 - 99
35.-37.	Prolaktin	0 k.A. 1 1 - 999
38.-40.	Testosteron	0 k.A. 1 1 - 999
41.-42.	Ketosteroid	0 k.A. 1 1 - 99
43.-44.	Ketosteroid unt. ACTH	0 k.A. 1 1 - 99

THERAPIE

45.	Präparate	0 k.A. 1 Eunomin 2 Menova 3 Eunomin + Androcur 4 Menova + Androcur 5 Eunomin + Dexamethason 6 Menova + Dexamethason 7 Eunomin dann Menova 8 Menova dann Eunomin
46.-47.	Dauer der Therapie in Beh.Zyklen	0 k.A. 1 1 - 99
48.-49.	Abstand v. Therapie bis zur Nachunter- suchung in Monaten	0 k.A. 1 1 - 99
50.	Behandlungserfolg bei Hirsutismus	0 k.A. 1 Besserung 2 Stop 3 unverändert 4 verschlechtert
51.-52.	Dauer bis zum Erfolg	0 k.A. 1 1 - 99
53.	Akne	0 k.A. 1 Besserung 2 Stop 3 unverändert 4 verschlechtert
54.-55.	Dauer bis zum Erfolg	0 k.A. 1 1 - 99
56.	Seborrhoe	0 k.A. 1 Besserung 2 Stop 3 unverändert 4 verschlechtert
57.-58.	Dauer bis zum Erfolg	0 k.A. 1 1 - 99
59.	Alopezie	0 k.A. 1 Besserung 2 Stop 3 unverändert 4 verschlechtert
60.-61.	Dauer bis zum Erfolg	0 k.A. 1 1 - 99
62.-63.	Ketosteroid unverschlüsselte Zahl.	0 k.A. 1 1 - 99
64. 65.: 66.	Testosteron unverschlüsselte Zahl.	0 k.A. 1 1 - 999

- | | | |
|---------|---------------------|--|
| 67. | Allgemeinbefinden | 0 k.A.
1 zufriedenstellend
2 nicht zufriedenstellend |
| 68. | Psyche | 0 k.A.
1 Besserung
2 Nervosität
3 Depression |
| 69. | Zyklusverhalten | 0 k.A.
1 Verbesserung
2 Verschlechterung
3 Hypermenorrhoe
4 Hypomenorrhoe
5 unverändert |
| 70.-71. | Gewicht (kg) | 0 k.A.
1 1 - 99 |
| 72. | Nausea | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 vorhanden |
| 73. | Emesis | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 vorhanden |
| 74. | Kopfschmerz | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 vorhanden |
| 75. | Brustschmerz | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 vorhanden |
| 76. | Unterleibbeschwerd. | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 vorhanden |
| 77. | Fluor | 0 k.A.
1 nicht vorhanden
2 vorhanden |

LITERATURVERZEICHNIS

- AAKVAAG, A., J.H. VOGT, P. FYLLING, Plasma and urinary androgens in hirsute women during adrenal and ovarian suppression
Acta end. (Kbh.) 64 (1970), 103
- ACEVES ORTEGA, R., El uso de un estrogeno (3 metil eter etinil estradiol) y un progestino (6-chloro-6-dchydro-17 alfa-acetoxyprogesterona) como metodo terapeutico del acne juvenil. Medicina (Mexico) 46 (1966) 277-280.
- BERSWORDT-WALLRABE, v.R., F. NEUMANN, Influence of a testosterone antagonist (cyproterone) on pituitary and serum FSH-content in juvenile male rats Neuroendocr. 2 (1967), 107
- BRAENDLE, W., BOESS, H., BRECKWOLDT, M., LEVEN, CH., BETTENDORF, G., Wirkung und Nebenwirkung der Cyproteron-acetatbehandlung
Arch. für Gynäkologie Bd. 216 (1974), 335
- BETTENDORF, G., M. BRECKWOLDT, P.-J. CZYGAN, K. GROOT, K.D. SCHULZ, Klinisch experimentelle Untersuchungen mit dem Antiandrogen "Cyproteron" in: E. Klein (Hrsg.), Das Testosteron. Die Struma. 13. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. Würzburg, 1967
Springer, Berlin - Heidelberg, New York, 1968, S. 102
- CASEY, J.H., H.G. BURGER, J.R. KENT, A.E. KELLIE, A.MOXHAM, J.D.N. NABARRO, Treatment of hirsutism by adrenal and ovarian suppression
J. clin. Endocr. 26 (1966), 1370
- CUPCEANCU, B., J. HAMMERSTEIN, Behandlung des Hirsutismus mit Kortikoiden, Ovulationshemmern und Antiandrogenen Geburtsh. FrauenHlkd. 29 (1969), 499
- DAPUNT, O., H. GLEISPACH, Hirsutismus
Münch. med. Ws. 110 (1968), 2752
- DÖRWALD, R., Klinische Ergebnisse mit Chlormadinonacetat und Mestranol bei der Behandlung des Hirsutismus
Diss. Düsseldorf, 1972

EBLING, F.J., Proc. R. Soc.

Med. 62: 890 - 891 (1969)

GRUND, E., SCHMIDT-ELMENDORFF, H., Vergleichende klinische Untersuchung zweier antiandrogen wirksamer Gestagene (Cyproteronacetat, Megestrolacetat) bei der Behandlung von Virilisierungserscheinungen

Med. Welt 26 (N.F.): 2180 - 2187 (1975)

HAMMERSTEIN, J., M. BRECKWOLDT, R. KARSCHNIA, U. LASCHET, Ch. LAURITZEN, F. NEUMANN, A. SCHINDLER, H. SCHMIDT-ELMENDORFF, H. TAUBERT, F. ZIELSKE, Antiandrogene: Endokrinologische und embryologische Aspekte. Behandlung von Akne, Hirsutismus und Virilismus. Behandlung des Mannes.

Arbeitskreis, 39. Tagung, Dtsch. Ges. Gynäk. Wiesbaden, 20. - 23. Sept. 1972, Abstr. Endocr. Gynaec. 11 III, (1972), 187

HAMMERSTEIN, J., B. CUPCEANCU, Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat

Dt. med. Ws. 94 (1969), 829

HOFFMANN, E., MEIERS, H.G., HUBBER, A., Wirkungen von Antikonzeptiva auf Alopecia androgenetica, Seborrhoe a oleosa, Akne vulgaris und Hirsutismus

Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 2151 - 2157.

HUSMANN, F., Differentialdiagnose und Therapie des Hirsutismus

Münch. med. Ws. 109 (1967), 2124

ISMAIL, A.A.A., J.A. LORRAINE, Hirsutism: a disorder frequently associated with menstrual abnormalities

Clin. Obstet. Gynec. 12 (1969), 827

JUNKMANN, K., F. NEUMANN, Zum Wirkungsmechanismus von an Feten antimaskulin wirksamen Gestagenen

Acta end. (Kbh.), 90 (1964), 139

KÄSEMANN, W., Orale Kontrazeption und gynäkologische Therapie

Med. Welt 2 (1969), 107

- KATO, T., R. HORTON, Studies of testosterone binding globulin
J. Clin. Endocr. 28 (1968), 1160
- KIRSCHNER, M.A., C.W. BARDIN, W.C. HEMBREE, G.T. ROSS, Effect
of estrogen administration on androgen production and
plasma luteinizing hormone in hirsute women
J. Clin. Endocr. 30 (1970), 727
- KUMPMANN, U., Anwendungsmöglichkeiten eines Ovulationshem-
mers bei gynäkologischen Indikationen in der Allgemein-
praxis
Med. Welt 35 (1968), 1868
- LEVENTHAL, M.L., A. SCOMMEGNA, Multiglandular aspects of
the Stein-Leventhal-Syndrome
Amer. J. Obstet, Gynec. 87 (1963), 445
- LUDWIG, E., Hypertrichosen und Hirsutismus
Landarzt/Zschr. Allgem. Med. 45 (1969), 754
- LUDWIG, E., Ovulationshemmer und Akne. In: Ovulationshemmer
in der Dermatologie.
G. Thieme Verlag 1972
- MÜLLER, S.A., Hirsutism
Amer. J. Med. 46 (1969), 803
- NEUMANN, F., Antagonismus von Testosteron und 1,2a-Methylen-
6-chlor-pregna-4,6-dien-17a-01-3,20-dion (Cyproteron) an
den die Gonadotropinsekretion regulierenden Zentren bei
männlichen Ratten
Acta end. (Kbh.), 53 (1966), 382
- NEUMANN, F., R.v. BERSWORDT-WALLRABE, Effects of the andro-
gen antagonist cyproterone-acetate on testicular struc-
ture, spermatogenesis and accessory sexual glands of
testosterone-treated adult hapophysectomised rats
J. Endocr. 35 (1966), 363
- NEUMANN, F., W. ELGER, The effect of a new antiandrogenic
steroid, 6-chloro-17-hydroxy-1a, 2a-methylen-pregna-
4,6-diene-3,20-dione acetate (Cyproterone acetate) on
the sebaceous gland of mice
J. Invest.Derm. 46 (1966), 561

- NEUMANN, F., W. ELGER, H. STEINBECK, Antagonisten der Sexualhormone (Antiöstrogene, Antigestagene und Antiandrogene)
Int.Zschr. Klin. Pharm. Ther. Toxik. 1, (1967/68), 475
- PEARLMAN, W.H., O. CREPY, M. MURPHY, Testosteronebindung levels in the serum of women during the normal menstrual cycle, pregnancy, and the post-partum period
J. Clin. Endocr. 27 (1967), 1012
- POCHI, P., J.S. STRAUSS, Effect of sequential mestranol-chlormadinone on sebum production.
Arch. Derm. 95 (1967) 47 - 49
- ROBERTSON, M.E., M. STIEFEL, J.C. LAIDLAW, The influence of estrogen on the secretion, disposition and biologic activity of cortisol
J. Clin. Endocr. 19 (1959), 1381
- SCHIRREN, C., L. IMMEL, Hormonale Therapie der Akne vulgaris
Münch. med. Ws. 111 (1969), 1742
- SCHMIDT-ELMENDORFF, H., E. KAISER, Der Einfluß eines Antandrogens auf die Gonadotropinausscheidung bei Frauen mit Hirsutismus, mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) und bei Frauen in der Menopause
in: E. Klein (Hrsg.), Das Testosteron, Die Struma.
13. Symp. Dtsch.Ges.Endokrin. Würzburg, 1967
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1968, S. 113
- SCHMIDT-ELMENDORFF, H., H. KOPERA, Oral contraceptions and follicle-stimulating hormone
Lancet 1 (1968), 1194
- SCHMIDT-ELMENDORFF, H. STEYER, M., Klinische Erfahrungen mit einem niedrig dosierten Antandrogen (Cyproteronacetat) und Äthiethylöstradioe bei Frauen mit Virilisierungerscheinungen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 37 (1977) 297 - 303
c Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- SCHMIDT-ELMENDORFF, H., MEIERS, H.G., STAIB, R., TRETTNER
M., Die Wirkung der Antiandrogene und ihre Bedeutung
für die Gynäkologie
4. Referat auf der 156. Sitzung der Niederrheinisch-
Westf. Ges. f. Gynäkologie u. Geburtshilfe
Düsseldorf 2.12.1972
- SLAUNWHITE, W.R., A.A. SANDBERG, Transcortin: a corti-
costeroid-binding protein of plasma
J. Clin. Invest. 38 (1959), 384
- STEVENS, V.C., J.W. GOLDZIEHER, N. VORYS, Effect of metra-
nol and chlormadinone acetate on urinary excretion of
FSH and LH
Amer. J. Obstet. Gynec. 102 (1968), 95
- SURACE, M., M. JUISI, E. MONETA, V. MARESCOTTI, F. POLVANI,
Plasma testosterone determination of women in normal
and pathological conditions, using horizontal thin-
layer and gas-liquid chromatography
in: A. Vermeulen (Hrsg.), Androgens in normal and
pathological conditions, proc. 2nd Symp. Ster. Horm.
Exc. Med. Found. Int. Congr.
Ser. 101, 1966, S. 16
- TRETTNER, M., Klinische Ergebnisse mit Cyproteronacetat und
Äthinylöstradiol bei der Behandlung des Hirsutismus
u.a. Virilisierungserscheinungen
Diss. Düsseldorf 1974
- VERMEULEN, A., Urinary excretion of testosterone
in: A. Vermeulen (Hrsg.), Androgens in normal and
pathological conditions
Proc. 2nd Symp. Ster. Horm., Ghent, 1965, Exc. Med. Found.
Int. Congr., Ser. 101, 1966, S. 71.
- WALLACE, E.Z., H.I. SILVERBERG, A.C. CARTER, Effect of
ethinyl estradiol on plasma 17-hydroxycorticosteroids,
ACTH responsiveness and hydrocortisone clearance in man
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95 (1957), 805

- WIECHERT, R., F. NEUMANN, Gestagene Wirksamkeit von 1-Methyl- und 1,2a-Methylen-Steroiden
Arzneimittelforsch. 15 (1965), 244
- WIECHERT, R., H. STEINBECK, W. ELGER, F. NEUMANN, Wirkungen und Struktur neuer antiandrogener Stereoeide
Arzneimittelforsch. 17 (1967), 1103
- WINKLER, K., Der Einfluß von Hormonen, im besonderen von Antiandrogenen, auf Seborrhoe und Haarwachstum
Z. Haut.-Geschl.Kr. 46, Heft 3 (1971)
- WOLLMAN, A.L., J.B. HAMILTON, Hepatic metabolism and the antiandrogenic activity of cyproteronacetate
Proc. Soc. exp. Biol. 122 (1966), 1116
- ZANDER, J., M. FIEBIG, Der Hirsutismus
Ärztl. Mitt. 60 (1963), 65
- ZAUN, H., Haarwuchsstörungen nach Sexualhormontherapie - Sexualhormontherapie bei Haarwuchsstörungen
Hautarzt 24, 1-6 (1973)
- ZELCER, I., Tratamiento del acne premenstrual con un nuevo inhibidor de la ovulation. Semana Med. (B. Aires)
13 (1966) 369-371
- ZERSSEN, D. v., A.-E. MEYER, D. AHRENS, Klinische, biochemische und psychologische Untersuchungen an Patientinnen mit gewöhnlichem Hirsutismus
Dt.A.kl.Med. 206 (1960), 334
- ZIMMERMANN, W., Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung
Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 233 (1935), 257
- ZIMMERMANN, W., H.-U. ANTON, D. PONTIUS, Die Eliminierung störender Chromogene bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide mit m-Dinitrobenzol
Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 289 (1952), 91

Herrn Professor Dr.med. L. Beck
möchte ich für die Überlassung des
Arbeitsplatzes danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn
Priv. Doz. Dr. med. H. Schmidt-
Elmendorff, der mich durch fördernde
Kritik bei der Durchführung dieser
Arbeit unterstützte.

LEBENS LAUF

Am 9.11.1951 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Herbert Weber und seiner Ehefrau Renata, geb. Latwesen, in Leipzig geboren.

Von 1961 bis 1971 besuchte ich das Staatl. Gymnasium in Mülheim/Ruhr, wo ich am 19.5.1971 mein Abitur bestand.

In der Zeit von 1971 bis 1973 arbeitete ich als Praktikant der Pharmazie in der Kronen-Apotheke in Mülheim/Ruhr. Am 21.9.1973 machte ich das Vorexamen der Pharmazie in Düsseldorf.

Vom Sommersemester 1974 bis Sommersemester 1975 studierte ich in Münster zunächst Naturwissenschaften und legte am 11.3.1975 das Vorphysikum der Zahnmedizin ab.

Vom Wintersemester 1975/76 bis Wintersemester 1976/77 studierte ich Zahnmedizin in Marburg, wo ich am 18.3.1977 mein Physikum bestand.

Seit dem Sommersemester 1977 studiere ich in Düsseldorf und beabsichtige, 1979 mein Staatsexamen zu absolvieren.

